

Dariusz Janczak, Michał Leśniak, Maciej Antkiewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wybrane aspekty leczenia przewlekłej choroby żyłnej w świetle aktualnych wytycznych (2020)

Wstęp

W artykule przedstawiono najnowsze rekomendacje według „International Angiology” dotyczące profilaktyki nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zespołu pozakrzepowego [1].

Podstawą patofizjologii przewlekłej niewydolności żyłnej jest upośledzenie powrotu krwi z kończyn dolnych w kierunku serca. Najczęściej dotyczy ona żył powierzchownych, rzadziej głębokich czy przezywających. Dochodzi do niej w różnym mechanizmie, zwykle jednak w związku z uszkodzeniem zastawek żylnych, co prowadzi do refluksu, czyli cofania się krwi żyłnej w kierunku kończyn. W niektórych krajach przewlekła niewydolność żylna dotyczy nawet 30% populacji dorosłych. Należy jednak pamiętać, że wartość ta jest niedoszacowana, ponieważ niewydolność żylna wielokrotnie jest zbyt późno diagnozowana. Wynika to m.in. z faktu, że choroba przebiega w początkowej fazie w sposób powolny i bezobjawowy. Niemniej zaawansowana niewydolność żylna w znacznym stopniu obniża jakość życia pacjentów i niesie ze sobą duże straty socjoekonomiczne. Dlatego tak ważne jest jak najwcześniejsze postawienie właściwej diagnozy i włączenie skutecznego leczenia.

Według skali CEAP wyróżnia się następujące stopnie objawów przewlekłej niewydolności żyłnej:

0 – zmiany niewidoczne i niewyczuwalne; 1 – teleangiektazje i żyłki siatkowate; 2 – żylaki; 3 – obrzęk; 4 – zmiany skórne (przebarwienie, wyprysk, *lipodermatosclerosis*); 5 – wygojone owrzodzenie; 6 – czynne owrzodzenie. Najliczniejszą grupę stanowią pacjenci z kategorii 1 i 2. Choroba rozwija się wraz z wiekiem, dlatego objawy występują przede wszystkim u starszych pacjentów, trzy razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Poza wiekiem i płcią wyróżnia się następujące czynniki ryzyka: rodzinne występowanie przewlekłej niewydolności żyłnej, otyłość, ciąża, przebyte zapalenia i urazy żył, stojący i siedzący tryb pracy.

W niniejszym artykule chcielibyśmy zwrócić uwagę na główne aspekty leczenia chirurgicznego oraz nowe możliwości farmakoterapii przewlekłej choroby żyłnej w świetle aktualnych międzynarodowych zaleceń, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zespołu pozakrzepowego.

Leczenie niewydolności żył powierzchownych

Podstawą leczenia niewydolności żył powierzchownych są techniki zabiegowe. Farmakoterapia ma głównie działanie wspomagające, łagodzące objawy. Najstarszą metodą leczenia jest opera-

cja Babcocka, która polega na podwiązaniu ujścia i usunięciu (*strippingu*) niewydolnej żyły, najczęściej odpiszczałowej lub odstrzałkowej. Towarzyszące żylaki usuwa się chirurgicznie z niewielkich cięć i nakłuć lub zamyka się za pomocą skleroterapii jednocześnie albo w późniejszym okresie. Zgodnie z nowymi wytycznymi konieczne jest stosowanie kompresjoterapii przez co najmniej tydzień po operacji. Do częstych powikłań leczenia chirurgicznego należą dyskomfort i wybroczyny. Rzadko występują krwawienia, uszkodzenia naczyń limfatycznych, żył udowych, infekcje ran i uszkodzenia nerwu strzałkowego i łydkowego (w przypadku *strippingu* poniżej kolana). Ryzyko ciężkich powikłań, czyli zakrzepicy żył głębokich, wynosi 0,4–5,3%, a zatorowości płucnej do 0,5%.

Do nowoczesnych, wewnątrznacyniowych metod leczenia należy m.in. termoablacja przezskórna. Istotą zabiegu jest przezskórne wprowadzenie do niewydolnej żyły włókna emitującego fale o odpowiedniej częstotliwości. W efekcie powoduje to termiczne uszkodzenie śródbłonka żyły, denaturację kolagenu i w efekcie zamknięcie i zwłóknienie niewydolnej żyły. Wyróżnia się termoablację radiową lub laserową. W przypadku tej drugiej wykorzystuje się włókno laserowe emitujące fale o dużym powinowactwie do hemoglobiny (długości 810 nm, 940 nm, 980 nm) lub do wody (1319 nm, 1320 nm, 1470 nm). Wśród powikłań zabiegów wewnątrznacyniowych rzadko zdarzają się termiczne oparzenia skóry. Ponadto w porównaniu z metodami chirurgicznymi istotnie rzadziej dochodzi do infekcji ran i parestezji (szczególnie w przypadku metody laserowej), z kolei częściej zdarza się zapalenie żył powierzchownych (5,5% vs 3% po operacjach chirurgicznych).

Jedną z najnowszych metod (wprowadzoną w 2006 r.), również wykorzystującą zjawisko termoablacji, jest metoda parowa. Polega na pulsacyjnym podawaniu pary wodnej pod ciśnieniem przez specjalny port założony do żyły. Przewaga tej metody nad opisywaną powyżej polega przede wszystkim na możliwości leczenia krętych żył, przez które nie przejdzie sztywne włókno laserowe. Wśród niebezpiecznych powikłań leczenia parą opisano do tej pory przepchnięcie zakrzepu do żył głębokich.

Obecnie powszechnie stosowana w leczeniu żylaków jest skleroterapia. Opiera się na wstrzykaniu bezpośrednio do żył substancji, która ma za zadanie doprowadzić do zniszczenia ich śródbłonka i ostatecznie do zwłóknienia. Dopuszczalne do użytku sklerozanty to: tetradecylosiarczan

sodu, polidokanol, morrhuan sodu i gliceryna. Pierwotnie wykorzystywano skleroterapię do zamykania teleangiektazji i niewielkich żyłaków. Wprowadzenie metody mieszania polidokanolu z powietrzem pozwoliło na uzyskanie piany, która znacznie wydłuża kontakt sklerozantu ze śródbłonkiem. Dzięki pianie można skutecznie obliterować większe naczynia, w tym niewydolne żyły odpiszczałowe, odstrzałkowe i przeszywające, zawsze pod kontrolą ultrasonografii. Typowe dla skleroterapii powikłania to: hiperpigmentacja, *matting* (powstanie drobnych teleangiektazji). Poważniejsze, lecz wyjątkowo rzadkie są reakcje alergiczne i przemijające zaburzenia neurologiczne (ból głowy, zaburzenia widzenia, przemijający atak niedokrwienny mózgu). Podobnie jak w przypadku innych zabiegów na układzie żylnym istnieje bardzo małe ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. W razie wynacynienia sklerozantu o wysokim stężeniu może dojść do miejscowej martwicy tkanek. W celu uniknięcia powikłań zakrzepowych po zabiegu zaleca się stosowanie kompresjoterapii przez 1–3 dni w przypadku teleangiektazji i żył siatkowatych oraz 7 dni w przypadku dużych naczyń.

Wśród nietermicznych metod ablacji nowością jest zastosowanie kleju cyjanoakrylowego. Po dożylnym wstrzyknięciu klej polimeryzuje i tężeje, wywołując reakcję zapalną w ścianie naczynia. Przebiega ona z udziałem granulocytów i fibroblastów, prowadząc do zwłóknienia i obliteracji. Pod kontrolą ultrasonograficzną wprowadza się do niewydolnej żyły cewnik i następnie wycofuje, podając przez niego klej i wypełniając naczynie na całej długości. Plusem tej metody jest fakt, że nie wymaga znieczulenia ani stosowania kompresjoterapii. Klej jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych oraz tych, którzy przebyli w przeszłości ostrą zatorowość żylną lub posocznicę. Wśród powikłań obliteracji klejem opisywano zapalenie żyły (4–20% pacjentów) i rzadko występujące owrzodzenie ziarniniakowe. Powikłania zakrzepowo-zatorowe są rzadkością.

W celu wykorzystania potencjału leczenia wewnątrznacyniowego przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka powikłań, takich jak termiczne uszkodzenia nerwów, opracowano metody hybrydowe. Przykładem jest system mechaniczno-chemicznej ablacji ClariVein. Wykorzystuje on cewnik zakończony włóknom, które obracając się z prędkością 3500 obrotów/min, uszkadza śródbłonek żyły, by następnie podać przez cewnik sklerozant. Po za-

biegu zaleca się stosowanie pończochy uciskowej przez 2 tygodnie. Wśród powikłań obserwowano: stwardnienie, zapalenie żył, wybroczyny i przebarwienia. Rzadko dochodziło do zakrzepicy żył głębokich (do 1%).

Efekty i przebieg leczenia z zastosowaniem opisanych powyżej metod były przedmiotem wielu badań ostatnich lat. Okazało się, że termoablacja przezskórna w porównaniu z metodami chirurgicznymi wyróżnia się mniejszym bólem w okresie pooperacyjnym i szybszym powrotem do pełnej aktywności. Co ciekawe, badania udowodniły, że po kilku latach od zabiegu (3 dla metod radiowych, 2 dla metod laserowych) nie wykazano istotnych różnic między grupami pod względem skuteczności leczenia (zarówno klinicznie, jak i w badaniu ultrasonograficznym). Wszystkie te metody przy zachowaniu wysokiej staranności charakteryzują się równie niskim odsetkiem rekanalizacji. Dlatego wybór metody powinien opierać się przede wszystkim na doświadczeniu operatora i analizie ryzyka, na jakie może zostać narażony pacjent w związku ze specyfiką danej techniki. Wobec rozwoju technik wewnątrznaczyniowych są one obecnie standardem postępowania i powinny być rozważane w pierwszej kolejności.

Niewydolność i niedrożność żył głębokich

Niewydolność żył głębokich może mieć charakter pierwotny (np. w przebiegu wrodzonego braku zastawek) lub wtórny. Zdecydowanie częściej, bo aż u 60–85% pacjentów mamy do czynienia z wtórną niewydolnością żył głębokich po przebytej zakrzepicy żył w tym obszarze. Proces zapalny i zakrzepowy oraz następujące włóknienie w zakresie ścian żył prowadzi do uszkodzenia zastawek, ich niewydolności, powstania refluksu i objawów zespołu pozakrzepowego. Ze względu na często złożoną patologię żył głębokich, współistnienie niewydolności, zwężeń i odcinkowych niedrożności naczyń pacjenci wymagają szczegółowej diagnostyki inwazyjnej – flebografii oraz ultrasonografii wewnątrzżylnych.

Wśród chirurgicznych metod leczenia niewydolności żylnych najczęściej stosowana jest walwuloplastyka wewnętrzna, która pozwala na uzyskanie dobrych wyników w 70% przypadków w obserwacji 5-letniej. Do innych technik zaliczamy walwuloplastykę zewnętrzną, transpozycje i transplantacje żył oraz całkowite rekonstrukcje aparatu zastawkowego z użyciem tkanek własnych lub syntetycz-

nych. Zabiegi rekonstrukcyjne w zakresie układu żył głębokich wykonywane są niezwykle rzadko i w wysoce wyspecjalizowanych centrach medycznych. Obecnie nie ma wieloośrodkowych badań klinicznych, które pozwoliłyby na sformułowanie silnych zaleceń. Pozostaje analiza pojedynczych serii danych z wybranych jednostek.

Zdecydowanie większe możliwości leczenia zabiegowego można zaoferować pacjentom ze zwężeniami żył głębokich w odcinku biodrowo-udowym. Odcinkowa niedrożność tych żył odpowiada za ok. 1/3 przypadków zespołu pozakrzepowego i często współistnieje z ich niewydolnością, co utrudnia diagnostykę i zaplanowanie leczenia. Należy pamiętać, że po epizodzie zakrzepicy jedynie 20–30% żył biodrowych ulega całkowitej rekanalizacji. W pozostałych przypadkach dochodzi do trwałego upośledzenia ich drożności.

Rozwój technik wewnątrznaczyniowych sprawił, że angioplastyka balonowa z implantacją stentu stała się metodą z wyboru w leczeniu chorych ze zwężeniem żył głębokich w odcinku biodrowo-udowym. Ze względu na charakter krążenia żylnego nie udało się jednoznacznie ustalić, jaki stopień zwężenia jest istotny hemodynamicznie, ale uznaje się obecnie, że zmniejszenie powierzchni światła żyły o 50% jest wskazaniem do interwencji. Problemem pozostaje metoda diagnostyczna, ponieważ ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny nie zawsze pozwalają na pełne i prawidłowe zobrazowanie zmian. Najbardziej wartościową metodą zarówno diagnostyki, jak i przeprowadzenia procedury leczniczej jest ultrasonografia wewnątrzżylna (*intravascular ultrasound – IVUS*), która stanowi złoty standard. Pozwala ona bardzo precyzyjnie zlokalizować miejsce zwężenia żył oraz zaplanować angioplastykę balonową i implantację stentów.

Przeprowadzona metaanaliza 37 badań i niemal 3000 przypadków [2] jednoznacznie potwierdza bardzo dobre wyniki leczenia wewnątrzżylnego, z zachowaniem drożności implantowanych stentów rzędu 80–99% w rocznej obserwacji.

W przypadku niepowodzenia leczenia małoinwazyjnego lub niedrożności stentów pozostaje wykorzystanie metod z zakresu chirurgii klasycznej – rekonstrukcje i pomostowanie z użyciem żył własnych chorego lub protez syntetycznych. Metody te cechuje jednak znacznie mniejsza skuteczność oraz nieporównywalnie większe ryzyko okołoperacyjne, a dostępne dane naukowe są stosunkowo niskiej jakości.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich – profilaktyka zespołu pozakrzepowego w świetle nowych rekomendacji

Zespół pozakrzepowy to zespół objawów przewlekłej niewydolności żyłnej (obrzęk, ból, uczucie ciężkości, świąd, chromanie żyłne, zmiany troficzne czy owrzodzenie) u chorego po przebytej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. Rozwija się u ok. 30–50% chorych po takim incydencie zakrzepowym. Proces zakrzepowy powoduje uszkodzenie zastawek żył głębokich, co prowadzi do ich niewydolności, a stan zapalny ścian naczyń i ich postępujące włóknienie do zwężenia i odcinkowych niedrożności. Refluku żylny i utrudniony odpływ z żył obwodowych generuje nadciśnienie żyłne, a to rozpoczyna cały proces patofizjologiczny prowadzący do wystąpienia u chorych dolegliwości, obrzęku i zmian troficznych skóry.

Do czynników ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego zaliczamy:

- zakrzepicę nawrotową,
- zakrzepicę biodrowo-udową,
- nadwagę, otyłość,
- wiek,
- płeć żeńską,
- podwyższone mediatory stanu zapalnego, takie jak IL-6, ICAM-1 i CRP.

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego jest nawrót zakrzepicy, w którym dochodzi do ponownego uszkodzenia żył głębokich i wytworzonego krążenia obocznego. Najważniejszym działaniem, jakie należy podjąć w celu redukcji częstości występowania zespołu pozakrzepowego, jest zapobieganie zakrzepicy żył głębokich, jej skuteczne leczenie oraz profilaktyka nawrotu. Pamiętajmy, że ryzyko nawrotu po epizodzie niesprowokowanej zakrzepicy wynosi 11% po roku i aż 40% po 10 latach.

U chorych ze świeżym epizodem zakrzepicy żył głębokich należy możliwie szybko wdrożyć skuteczne i bezpieczne leczenie. W grupie młodych, nieobciążonych chorych ze świeżą (< 14 dni) zakrzepicą biodrowo-udową należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie interwencyjne, np. trombolizę farmakomechaniczną, a następnie adekwatne leczenie przeciwzakrzepowe. Znakomita większość chorych z zakrzepicą to jednak osoby w podeszłym wieku, które kwalifikują się do leczenia zachowawczego z wykorzystaniem tzw. nowych doustnych antykoagulantów. Stosowanie podkolanówek uciskowych jest zalecane u wszystkich chorych, ponie-

waż zmniejszają obrzęk, dolegliwości i poprawiają komfort życia, natomiast ich wpływ na zapobieganie zespołowi pozakrzepowemu nie jest jasny.

Czas trwania terapii przeciwzakrzepowej należy dostosować do sytuacji klinicznej. Większość chorych wymaga jedynie 3-miesięcznej terapii przeciwzakrzepowej, natomiast pacjenci po epizodzie idiopatycznej, proksymalnej zakrzepicy żyłnej powinni być poddani terapii bezterminowej. W stosowaniu skutecznej i bezpiecznej antykoagulacji najważniejsze jest balansowanie pomiędzy ryzykiem nawrotu zakrzepicy a ryzykiem powikłań krwotocznych. Znane czynniki ryzyka nawrotu to m.in. obecność rezydualnej skrzepliny oraz poziom D-dimeru. W stratyfikacji ryzyka nawrotu pomocne są skale Vienna, DASH czy HERDOO2. W ocenie ryzyka powikłań krwotocznych z kolei np. RIETE Score. Należy brać pod uwagę całość obrazu klinicznego, w tym stosowanie przez chorego kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, wysokie ryzyko upadku i inne.

Przedłużonej, bezterminowej profilaktyki wymagają chorzy ze średnim i wysokim ryzykiem nawrotu zakrzepicy. Dotychczas pacjenci ci mogli być bezpiecznie leczeni tylko wtedy, gdy mieli niskie lub umiarkowane ryzyko powikłań krwotocznych. W grupie z wysokim ryzykiem krwawienia należało całkowicie przerwać leczenie. Badania nad nowoczesnymi lekami przeciwzakrzepowymi umożliwiają obecnie bezpieczniejszą terapię nawet wśród chorych podwyższonego ryzyka powikłań.

Proponowany przez autorów omawianych wytycznych [1] schemat doboru farmakoterapii:

- wysokie ryzyko nawrotu zakrzepicy:
 - » niskie ryzyko krwawienia: rywaroksaban, apiksaban, dabigatran lub antagoniści witaminy K,
 - » umiarkowane ryzyko krwawienia: apiksaban,
 - » wysokie ryzyko krwawienia: sulodeksyd, apiksaban w małej dawce;
- umiarkowane ryzyko nawrotu zakrzepicy
 - » niskie ryzyko krwawienia: rywaroksaban, apiksaban, dabigatran lub antagoniści witaminy K,
 - » umiarkowane ryzyko krwawienia: apiksaban,
 - » wysokie ryzyko krwawienia: sulodeksyd, apiksaban w małej dawce, kwas acetylosalicylowy;
- niskie ryzyko nawrotu – przerwanie terapii; rekomendowane jest stosowanie przewlekle sulodeksydu lub kwasu acetylosalicylowego.

Nowością w aktualnych wytycznych europejskich [1] jest włączenie do profilaktyki wtórnej sulodeksydu. Warto wspomnieć, że w polskich wytycznych [3] sulodeksyd był rekomendowany już od 2017 r. Wieleśrodkowe badania kliniczne z randomizacją wykazały wysoką skuteczność sulodeksydu (ok. 50%) w zapobieganiu ponownemu epizodowi zakrzepowo-zatorowemu bez istotnego zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych. Należy mieć na uwadze, że z dostępnych leków o potencjale przeciwzakrzepowym sulodeksyd jako jedyny ma dodatkowo potwierdzone działanie w zakresie łagodzenia objawów przewlekłej niewydolności żylniej, zmniejszenia obrzęków i przyspieszenia gojenia owrzodzeń żylnych. Z wymienianych leków kwas acetylosalicylowy ma zdecydowanie najmniejszą skuteczność w zapobieganiu nawrotom zakrzepicy i powinien być stosowany w ostatniej kolejności.

Podsumowanie

W przypadku niewydolności żył powierzchownych podstawą leczenia są małoinwazyjne metody ich ablacji, które pozwalają osiągnąć bardzo dobre wyniki terapeutyczne przy minimalnym ryzyku powikłań.

Niewydolność żył głębokich wymaga dokładniejszej i bardziej zaawansowanej diagnostyki, a możliwości leczenia inwazyjnego są zdecydowanie bardziej ograniczone i mniej dostępne.

W skutecznym leczeniu zakrzepicy żył głębokich, a co za tym idzie, zapobieganiu ich niewydolności i występowaniu zespołu pozakrzepowego kluczową rolę odgrywa farmakoterapia – leczenie przeciwzakrzepowe, zmniejszające ryzyko nawrotu choroby. Przeprowadzone badania naukowe dostarczają wysokiej jakości danych potwierdzających, że terapia przeciwzakrzepowa z użyciem nowych doustnych antykoagulantów, takich jak rywaroksaban, apiksaban czy sulodeksyd, bez wątplenia jest skuteczna w zmniejszaniu ryzyka nawrotu zakrzepicy żylniej (poziom wiarygodności A) oraz występowaniu zespołu pozakrzepowego (poziom wiarygodności B) (tab. 1).

Tabela 1. Rekomendacje europejskie 2020 [1]

Przedłużona terapia przeciwzakrzepowa ZZG z użyciem rywaroksabanu, apiksabanu i sulodeksydu zmniejsza ryzyko nawrotu ZZG	poziom wiarygodności A
Przedłużona terapia przeciwzakrzepowa ZZG z użyciem rywaroksabanu, apiksabanu i sulodeksydu zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego	poziom wiarygodności B

ZZG – zakrzepica żył głębokich

Wielokierunkowe działanie terapeutyczne – połączenie leczenia zabiegowego, kompresjoterapii oraz odpowiednio dobranej farmakoterapii – pozwala skutecznie leczyć i poprawiać komfort życia pacjentów z przewlekłą chorobą żylną.

Chorzy, u których występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych, mają możliwość kontynuowania terapii długoterminowo z zastosowaniem bezpiecznego leku – sulodeksydu. Jak wykazano w dużych badaniach klinicznych z randomizacją, sulodeksyd zdecydowanie zmniejsza ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich oraz ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego. Może być bezpiecznie stosowany u chorych z dużym ryzykiem powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N i wsp. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol* 2020; 39: 175-240.
2. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and effectiveness of stent placement for iliofemoral venous outflow obstruction: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002772.
3. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T i wsp. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. *Konsensus Polski 2017. Acta Angiologica* 2017; 23: 73-113.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Dariusz Janczak
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej,
Ogólnej i Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
e-mail: dariusz.janczak@op.pl